

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 7/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/00098 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Januar 1994 (06.01.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE93/00575		(74) Anwälte: WALTER, Wolf-Jürgen usw. ; Normannenstraße 1-2, D-10367 Berlin (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Juni 1993 (24.06.93)			
(30) Prioritätsdaten: P 42 21 255.3 26. Juni 1992 (26.06.92)		DE	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, NO, NZ, PL, RO, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LANCASTER GROUP AG [DE/DE]; Mainzer Str. 15, D-65185 Wiesbaden (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>) : GROSS, Udo [DE/DE]; Falkenberger Chaussee 91, D-13059 Berlin (DE). ZASTROW, Leonhard [DE/DE]; Grabenweg 13, D-65205 Wiesbaden-Nordenstadt (DE). RÖDING, Joachim [DE/DE]; Trompeterstr. 19, D-65207 Wiesbaden-Rambach (DE). STANZL, Klaus [DE/DE]; Im Eschbach 9d, D-56323 Waldesch (DE).			

(54) Title: COSMETIC CONTAINING PHOSPHOLIPIDS AND FLUOROCARBON COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: PHOSPHOLIPIDE UND FLUORCARBONE ENTHALTENDES KOSMETIKUM

(57) Abstract

A cosmetic is disclosed for aiding the transport of oxygen in the skin, as well as a process for preparing the same and its use. The problem with known cosmetics is the insufficient oxygen supply to the skin and adjacent tissues. The object of the invention provides a means to go beyond the stratum corneum of the skin and the epidermis by penetration processes in order to increase the oxygen concentration in the corial zone and adjacent tissues and to activate the metabolic processes. For that purpose, a cosmetic with asymmetrical lamellar aggregates consists of phospholipids and an oxygen-loaded fluorocarbon compound or a fluorocarbon compound mixture. The proportion of fluorocarbon compound lies in a range from 0.2 to 100 % by weight/volume, and it is contained in an excipient appropriate for dermatological uses. This cosmetic is prepared by emulsifying its components and is used in salves, creams, lotions, liquids, alcoholic extracts, pastes, powders, gels, tinctures on or plasters and bandages, or in a spray.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Kosmetikum zur Unterstützung des Sauerstofftransports in der Haut, ein Verfahren zu seiner Herstellung sowie die Verwendung desselben. Problem bei den bekannten Kosmetika ist die unzureichende Sauerstoffversorgung der Haut und des angrenzenden Gewebes. Erfindungsaufgabe ist es daher, das Stratum corneum der Haut und die Epidermis durch Penetrationsvorgänge zu überwinden, um im corialen Bereich und angrenzendem Gewebe die Sauerstoffkonzentration zu erhöhen und Stoffwechselvorgänge zu aktivieren. Erfindungsgemäß erfolgt dies durch ein Kosmetikum mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten, bestehend aus Phospholipiden und mit Sauerstoff beladenem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, in einem für die dermatologische Anwendung geeigneten Träger. Die Herstellung erfolgt durch Emulgierung der entsprechenden Bestandteile und die Verwendung in Salben, Cremes, Lotions, Wässern, alkoholischen Auszügen, Pasten, Pudern, Gelen, Tinkturen oder auf Verbänden und Pflastern bzw. in einem Spray.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TC	Togo
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Phospholipide und Fluorcarbone enthaltendes Kosmetikum

Die Erfindung betrifft ein Phospholipide und Fluorcarbone enthaltendes Kosmetikum mit einer die Sauerstoffversorgung der Haut verbessernden Wirksamkeit.

Es ist bekannt, partikuläre Strukturen in Form wässriger Phospholipid-Liposomen als kosmetische Präparate einzusetzen. Den aus natürlichen Phospholipiden z.B. Sojalecithin hergestellten Liposomen mit einer der Zellmembranstruktur entsprechenden lamellaren Bilayerstruktur werden strukturerneuernde Effekte und eine Verbesserung der Widerstandsfähigkeit der Haut zugeschrieben. Die Liposome durchdringen das stratum corneum und setzen sich an geschwächten Stellen der Epidermis fest und verbessern die Zwischenzellstruktur.

Eine Erhöhung der Wirksamkeit von Liposomen wird erreicht durch die Verkapselung von Wirkstoffen und die Herstellung liposomaler Kosmetika. Die DE-A-3242385 (L'OREAL) schützt eine liposomale Zusammensetzung, die in der Liposomen-Phase Polypeptidextrakte, Pflanzenextrakte (Almondermin) und UV-Lichtschutzfilter enthält.

Die Firma Dior vertreibt das Gesichtsgel "Capture", das 5 % Thymusextrakt, 1 % Collagen und Elastinpeptide sowie 0,1 % Hyaluronsäure in Liposomen von 100 nm Durchmesser aus Sojalecithin enthält. Die Anwendung erfolgt mittels eines Pumpdispersers.

Zur verbesserten Versorgung der Haut mit Sauerstoff wurde bereits vorgeschlagen, Peroxide wie Wasserstoffperoxid zu verwenden, um über den gebildeten naszierenden Sauerstoff den

Zellmetabolismus der Haut zu stimulieren. Die beträchtlichen Nebenwirkungen wie die Hautreizungen standen jedoch einer Anwendung entgegen. In der DE-A-2534315 wurde eine O₂-enthaltende kosmetologische Formulierung beansprucht, die sich aus einem O₂-gesättigten gasförmigen Fluorcarbon und einem Tensid in wässriger Phase in einem Aerosolbehälter zusammengesetzt. Von Borgarello (EP-A-296661) wurde ein isotropes Einphasensystem für den kosmetischen Sektor entwickelt, wobei halogenierte Verbindungen als Sauerstoffträger wirken sollen. Eine typische Zusammensetzung besteht aus 34 % einer Mischung von Perchlor-1-butyl-tetrahydrofuran und Polyfluor-1-propyltetrahydrofuran, 7 % iso-Propanol, 49 % Wasser und 10 % Emulgator. Als Emulgatoren werden sehr stark grenzflächenaktive Fluortenside z.B. vom Perfluoralkansulfonsäureamid-Typ verwendet, die bei i.p. Anwendung in der Maus als extrem toxisch bekannt sind (LD₅₀ 0,1 bis 0,2 g/kg) und auch auf der Haut irritierend wirken. Weitere Lösungsmöglichkeiten haben zum Inhalt die Verwendung eines Hämolymphextraktes von Schalentieren oder eines Extraktes von Proteinen und Proteiden aus Rindermilz. Eine überzeugende und physikalisch nachweisbare Tonisierung und Belebung der Hautoberfläche ist mit den erwähnten Präparaten und Methoden nicht zu erreichen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, mit Hilfe einer kosmetischen Zusammensetzung mit einem Gehalt an Phospholipiden die Sauerstoffversorgung der Haut so zu verbessern, daß ein nachweisbarer Effekt erzielt wird.

Erfindungsgemäß besteht das Phospholipide enthaltende Kosmetikum aus asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die aus Phospholipiden und mit Sauerstoff beladenem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch bestehen, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100 % w/v (w/v = Gewicht/Volumen) liegt, in einem für die kosmetische Anwendung geeigneten Trägerstoff.

Es können eine Vielzahl von Fluorcarbonen eingesetzt werden, z.B. aliphatische geradkettige und verzweigte Fluoralkane, mono- oder bicyclische und gegebenenfalls fluoralkylsub-

stituierte Fluorcloalkane, perfluorierte aliphatische oder bicyclische Amine, Bis-(perfluoralkyl)-Ethene, Perfluorpolyether oder deren Gemische. Besonders bevorzugt sind solche Fluorcarbone wie Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(Butyl)ethen oder Bis-Fluor(hexyl)ethen oder C₆-C₉-Perfluoralkane.

Dabei liegt der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100 % w/v, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100 %. Ein besonders bevorzugter Bereich ist der von 70 bis 100 % w/v.

Unter dem hier verwendeten Begriff "Fluorcarbone" werden perfluorierte oder hochfluorierte Kohlenstoffverbindungen oder Gemische verstanden, die in der Lage sind, Gase wie O₂ und CO₂ zu transportieren. Hochfluorierte Kohlenwasserstoffverbindungen sind im Sinne dieser Erfindung solche, bei denen die meisten Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind, so daß bei weiterem Ersatz nicht notwendigerweise die Fähigkeit zum Gas-transport erhöht wird. Dies wird meist dann erreicht, wenn etwa bis zu 90 % der Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind. Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Fluorcarbone, bei denen wenigstens 95 % der Wasserstoffatome ersetzt sind, bevorzugter 98 % und am bevorzugtesten 100 %.

Als Phospholipide werden erfindungsgemäß natürliche Phospholipide wie Sojalecithin und Eilecithin, synthetische Phospholipide sowie auch hydrierte Lecithine, z.B. Phospholipone H oder teilhydrierte Phospholipide eingesetzt. Bei diesen Phospholipiden liegt der Gehalt an Phosphatidylcholin erfindungsgemäß im Bereich von 10 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 99 % und insbesondere 70 bis 90 %.

Neben Phosphatidylcholin können auch Lysolecithine im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 10 Gew.-% und/oder geladene Phospholipide wie Phosphatidylethanolamin, n-Acetylphosphatidylethanolamin oder Phosphatidsäure im Konzentrationsbereich 0,1 bis 30 Gew.-% vorhanden sein.

Im Unterschied zu den bekannten wässrigen Liposomen (Vesikel) tragen die erfindungsgemäßen Phospholipid-stabilisierten Aggregate in ihrem Kern hydrophobe Fluorcarbone, die zum

Transport von Sauerstoff befähigt sind. Ihre grenzflächenchemische Stabilisierung erfolgt primär durch eine Monolayer mit inverser Anordnung und gegebenenfalls ein sich daran anschließender Aufbau von Bilayer-Schichten. Wegen der Besonderheit ihrer strukturellen Anordnung werden diese neuartigen Aggregate als asymmetrische lamellare Sauerstoff-Carrier bezeichnet. Ihre außergewöhnliche kolloidchemische Stabilität ist vermutlich auf die lamellare Struktur und auf die Oberflächenladung der Aggregate zurückzuführen. Letztere ist auf die Auswahl geeigneter Phospholipide beziehungsweise deren Mischungen natürlicher wie auch synthetischer Provenienz zurückzuführen. In erster Linie sind für eine vorteilhafte Wirkung in diesem Sinne Phospholipide, insbesondere Phosphatidylcholin im genannten Konzentrationsbereich von 10 bis 99 % in Verbindung mit Lysolecithinen der Konzentration von 0,1 bis 10 % und/oder geladenen Phospholipiden im Konzentrationsbereich 0,1 bis 30 Gew.-% verantwortlich. Die angesprochene Wirkung der Phospholipide wird durch entsprechende negative Zeta-Potentiale und durch die Messung von Ladungsdichten (bei Titration mit einem kationischen Polyelektrolyten) verifiziert.

Der Vorzug der erfindungsgemäßen Phospholipiddispersionen besteht darin, daß durch eine zusätzliche über das Fluorcarbon vermittelte Sauerstoffversorgung die Durchblutung und damit die Stoffwechselprozesse in der epidermalen Schicht gefördert und der allgemeine Status der Hautatmung aktiviert werden. Mit der Erhöhung der Zellrespiration wird das natürliche Hautabwehrpotential gestärkt und die Eliminierung von Hauttoxinen gefördert. Darüber hinaus kommen durch die Anwendung des Kosmetikums in einer phospholipidstabilisierten Form wegen der wassertragenden lamellaren Schichtstrukturen die feuchtigkeitsspendende Wirkung und damit verbundene hautglättende Eigenschaften zum Tragen.

Im Gegensatz zu den eingangs erwähnten bekannten Präparaten zeigen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, daß die chemisch inerten Fluorcarbone auf Grund ihres außergewöhnlich hohen Sauerstofflösevermögens bei topischer Anwendung in Form

von asymmetrischen lamellaren Aggregaten die Haut vorteilhaft und dosiert mit Sauerstoff versorgen können. Das Eindringen der asymmetrischen lamellaren Aggregate konnte erstmals als eine Bestätigung des erfindungsgemäßen Effektes mit einer markierten Phospholipid-Dispersion an physiologisch intakter isolierter Haut durch ein spektroskopisches Verfahren bestätigt werden.

Die Anwendung als Kosmetikum ist nicht auf die Gesichts-
partien des Menschen beschränkt, sondern betrifft alle epider-
malen Bereiche des Körpers, eingeschlossen von Cellulitis be-
troffenes Fettgewebe mit mangelnder Durchblutung sowie den
Bereich der Kopfhaut, dabei insbesondere die Haarzellen.

Die topische Anwendung von Fluorcarbon enthaltenden Phospholi-
pid-stabilisierten Aggregaten auf der Haut ist bisher nicht
bekannt. Fluorcarbone selbst sind chemisch und biologisch
inerte organische Flüssigkeiten mit einem hohen Sauerstoff-
lösevermögen. Wegen dieser Eigenschaften wurden sie als Gas-
träger in Blutersatzemulsionen vorgeschlagen und auch am Men-
schen zur Anwendung gebracht (K.C. Lowe: Blood substitutes,
Ellis-Horwood, Chichester, GB., 1988). Ebenso sind die natür-
lich vorkommenden Phospholipide wie Soja- oder Eilecithin
toxikologisch unbedenklich und darüber hinaus als hautfreund-
lich und hautpflegend bekannt.

Die Fluorcarbone können entsprechend dem spezifischen
Anwendungszweck nach O₂-Löslichkeit, Partialdampfdruck und
Lipidlöslichkeit ausgewählt werden. Die kritische Löslich-
keitstemperatur der Fluorcarbone (CST) in n-Hexan korreliert
mit ihrer Löslichkeit in Lipiden, z.B. Zellmembranen, und
stellt somit ein Maß für die Geschwindigkeit der Abgabe durch
die Haut dar. So werden z.B. Perfluordecalin und Perfluoroc-
tylbromid mit kleinen CST-Werten relativ schnell abgegeben,
während andererseits F-Tributylamin mit einem hohen CST-Wert
von 59 °C auch eine hohe Halbwertszeit der Abgabe aufweist. Es
wurde gefunden, daß sich Fluorcarbone beim Mischen ideal ver-
halten und ihre CST-Werte linear von der Zusammensetzung ab-
hängen. Damit gelingt es durch Mischen verschiedener Fluorcar-

bone, definierte CST-Werte einzustellen, die durch individuelle Verbindungen oft nicht realisierbar sind. Diese Erkenntnis bietet die Möglichkeit, Fluorcarbonmischungen gezielt einzusetzen, um die Penetrationsgeschwindigkeit in die Haut und ihre Verweilzeit in positiver Weise zu beeinflussen.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Phospholipide enthaltenden Kosmetikums, das darin besteht, daß Phospholipide emulgiert werden mit einem Fluorcarbon oder einem Fluorcarbongemisch, welches mit Sauerstoff beladen ist, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100 % w/v liegt, und die dabei erhaltenen asymmetrischen lamellaren Aggregate mit einer mittleren Teilchengröße von 50 bis 3000 nm in einen für die kosmetische Anwendung geeigneten Träger eingearbeitet werden. Dabei erfolgt eine Voremulgierung der Rohdispersion durch Zugabe des Fluorcarbons zu einer wäßrigen Phospholipidlösung bei einer Temperatur entsprechend den eingesetzten Ausgangsstoffen. Die Voremulgierung erfolgt zweckdienlich bei höheren Umdrehungszahlen z.B. 12 000 bis 15 000 U/min. Die eigentliche Homogenisierung erfolgt dann mit einem Hochdruckhomogenisator. Die Durchmesser der Aggregate liegen in der Größenordnung von 50 bis 3000 nm, vorzugsweise 140 bis 320 nm. Die Teilchengrößenverteilungen können durch Zentrifugieren vereinheitlicht beziehungsweise getrennt werden. Eine Hitzesterilisierung im Autoklaven ist ohne eine Beeinflussung der Teilchengrößen möglich. Zur Vermeidung von Autoxidationsprozessen im ungesättigten Fettsäurerest nativer Lipide können Antioxidantien, z.B. α -Tocopherol zugesetzt werden.

Die verfahrensgemäß eingesetzte Lipidfraktion enthält erfindungsgemäß Phosphatidylcholin in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 30-99 % und insbesondere 70 bis 90 %.

Die Einarbeitung der asymmetrischen lamellaren Aggregate als wirksame Substanz in Salben, Cremes, Lotionen und anderen wäßrigen oder alkoholischen kosmetischen Formulierungen erfolgt in Abhängigkeit vom Anwendungszweck, wobei der Fluorcarbongehalt und damit die O_2 -Verfügbarkeit in breiten Grenzen

variiert werden kann. Die Aggregate können vor der Einarbeitung in alle kosmetischen Systeme wie z.B. Gele, Pasten, Puder, Salben, Cremes, Lotionen und Wässer beziehungsweise alkoholische Auszüge mit gasförmigem Sauerstoff partiell beladen beziehungsweise gesättigt werden. Bereits die Sättigung mit dem Sauerstoff der atmosphärischen Luft durch die üblicherweise stattfindende Gleichgewichtseinstellung entsprechend dem Henry'schen Gesetz bietet eine höhere Sauerstoffkapazität als alle vergleichbaren bekannten Systeme.

Der Gehalt an asymmetrischen lamellaren Phospholipid-Aggregate in den kosmetischen Zubereitungen kann erfindungsgemäß im Bereich von 0,05 bis 80 Gew.-% liegen, vorzugsweise im Bereich von 0,05 bis 60 % und insbesondere im Bereich von 1 bis 50 Gew.-%. Besonders hervorzuheben ist, daß die erfindungsgemäßen asymmetrischen lamellaren Phospholipid-Aggregate nach Verarbeitung in den kosmetischen Zubereitungen unbeeinflußt durch die Begleitstoffe vorliegen, was für ihre besondere Stabilität spricht.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden. In der dazugehörigen Zeichnung bedeuten

Fig.1 Diagramm der kritischen Löslichkeitstemperaturen (CST) von Perfluorcarbongemischen in n-Hexan mit Perfluordecalin als Ausgangspunkt

Fig.2 Diagramm der kritischen Löslichkeitstemperaturen von Perfluorcarbongemischen in n-Hexan mit F-Octylbromid als Ausgangspunkt.

In Tabelle 1 sind einige ausgewählte Fluorcarbone und ihre O₂-Löslichkeit, ihr Dampfdruck und die kritische Löslichkeitstemperatur dargestellt. Ausgehend von diesen Werten können für Gemische von Fluorcarbonen die gewünschten Charakteristika bei der Penetrierung der Haut mit Hilfe einer kosmetischen Zusammensetzung ausgewählt werden.

Tabelle 1

Fluorcarbon	O ₂ -Löslichkeit [ml O ₂ /100 ml FC]	Dampfdruck P _{37 °C} [mm Hg]	CST [°C]
Perfluoroctylbromid	50	14	-24,5
Perfluordecalin	40	12,5	22
Bis-F(Butyl)ethen	50	12,6	22,5
F-cyclohexylmethylmorpholin	42	4	38,5
F-Tripropylamin	45	18,5	43
F-Dihexylether	45	2	59
F-Tributylamin	40	1	59
Perfluordecalin-F-Tributyl-amin 1/1	40	7	42
Perfluorbutyl-tetrahydrofuran	52	51	29
F-methylcyclohexan	57	180	8,2
F-Hexan	58	414	20

Beispiel 1

50 ml einer 10%igen wässrigen Phospholipidlösung (Soyalecithin, 80 % Phosphatidylcholin (PC)) werden gemeinsam mit 80 g eines hochreinen, keine H-Atome enthaltenden Fluorcarbongemisches (90 % Perfluordecalin, 10 % F-Dibutylmethylamin, kritische Löslichkeitstemperatur 26 °C) mit einem Ultraschalldesintegrator unter Eiskühlung homogenisiert bis die Teilchen einen mittleren Durchmesser von 244 nm aufweisen. Aus ³¹P-NMR-Messungen ist anhand der typischen Signalbreite wie auch aus elektronenmikroskopischen Aufnahmen die multilamellare Struktur der Aggregate aus Fluorcarbon und Phospholipid zu erkennen.

Die Aggregatdispersion lässt sich unproblematisch und ohne Beeinflussung ihrer Stabilität mit geeigneten Alkoholen zum Zweck der Sterilisierung mischen. Ein Zusatz von 30 ml Ethanol erzeugt Keimfreiheit, wobei die resultierende Dispersion folgende Zusammensetzung aufweist:

62 % w/v Fluorcarbone; 9,7 % Phospholipide; 19 % Ethanol

Das Zeta-Potential von minus 61 mV belegt eine durch die Phospholipide erzeugte negative Oberflächenladung mit einer elektrostatischen Stabilisierung der Dispersion. Nach Sättigung mit gasförmigem Sauerstoff wird die Dispersion in eine mit den asymmetrischen lamellaren Aggregaten verträgliche, nicht wechselwirkende Salbengrundlage eingearbeitet. Das dabei erhaltene Kosmetikum hat folgende Zusammensetzung:

20 ml Phospholipiddispersion

(5 g Fluorcarbon, 2,2 g Phospholipid)

65 ml wäßrige Phase

(Polyacrylgel, Glycerol, Polyethylenglycole, Methylparaben)

15 ml ölige Phase

(Mineralöl, Cetylalkohol, Triglyceride).

In der Creme liegen die asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate unbeeinflußt durch die Begleitstoffe vor.

Beispiel 2

18 g lyophilisiertes Phospholipid der Zusammensetzung [60 % PC, 20 % PE (Phosphatidylethanolamin)] werden in 90 ml sterilisiertem Wasser gelöst und mit 16 ml unvergälltem Ethanol versetzt. Mit einem mechanischen hochtourigen Rührer (Ultra-Turrax, 15 000 U/min) wird die Dispersion gerührt und dabei nacheinander Perfluordecalin (CST 22 °C) dem auf 20 °C temperierten Rührbehälter zugesetzt. Die Rohdispersion wird in einem Hochdruckhomogenisator vom Typ Manton Gaulin bei 500 atm im Inertgasstrom homogenisiert. Mit Beginn des vorletzten Durchlaufs werden der Dispersion α -Tocopherolacetat zur Vermeidung von Autoxidationsprozessen und als Fänger für freie Radikale zu 0,1 % zugesetzt.

Die mit dem Photonenkorrelationsspektrometer N-4 MD (Coultronics) durchgeführten Messungen bestätigen das Vorliegen einer unimodalen Teilchengrößenverteilung und einen mittleren Teilchendurchmesser von 128 nm. Die asymmetrischen lamellaren Phospholipid-Aggregate liegen in konzentrische ange-

ordneten, ungeradzahligem Schichten vor, wie aus Kryo-elektronenmikroskopischen Aufnahmen anschaulich zu erkennen ist. Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei Anwendung des "negative staining" sind in Übereinstimmung damit. Nach ^{31}P -NMR-Untersuchungen liegen die asymmetrischen lamellaren Aggregate im unilamellaren Zustand vor mit einem Zeta-Potential von minus 76 mV.

Die Zusammensetzung der Dispersion beträgt

48 % w/v Perfluordecalin

13 % Phospholipide

9 % Ethanol.

Beispiel 3

80 g n-F-Hexan, das im Gemisch mit seinen perfluorierten Isomeren vorliegt (CST 20 °C) wurden mit 9,5 Gramm Eigelb 3-sn Phosphatidylcholin in 47 ml deionisiertem und sterilisiertem Wasser unter Inertgasbedingungen bei Zusatz von 0,2 % dl-Alpha-Tocopherol zu einer Rohdispersion mechanisch voremulgiert. Die Rohemulsion wurde im Druckhomogenisator bei Drücken von 500 atm bei einem geeigneten Temperaturregime und unter Kontrolle der Teilchengrößen homogenisiert. Die erhaltene Dispersion weist eine mittlere Viskosität und einen Teilchendurchmesser von 294 nm auf. Nach Zusatz von 8 ml Propylenglycol wurde im Langzeitversuch Stabilität und Keimfreiheit (Keimzahl kleiner als 100 K/g) bei Raumtemperatur beobachtet. Eine Verdünnung, z.B. bei der Herstellung von Lotionen, ist ohne eine Änderung wichtiger kolloidchemischer Parameter problemlos möglich.

Untersuchungen der Dispersion mit dem Lichtmikroskop im polarisierten Licht zeigen das Vorliegen eines isotropen Einphasensystems an, in dem flüssig-kristalline Strukturen nicht existent sind.

Beispiel 4

In vivo Nachweis der Liposomen-Penetration

Eine frisch isolierte physiologisch intakte Haut wurde

mit ihrer Innenseite auf einen O₂-Sensor (Clark-Elektrode) fixiert und die Epidermis mit einer O₂-transportierenden Dispersion mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten benetzt. Unter diesen Bedingungen zeigt die Elektrode keinen O₂-Partialdruck an. Nach 57 Minuten Penetrationsdauer hatten die Aggregate den dermalen Hautabschnitt im Meßbereich der Elektrode erreicht. Der O₂-Partialdruck stieg auf einen Wert von 159 mm Hg an. Die Penetrationsgeschwindigkeit in der Haut ist abhängig von Art und Größe der Aggregate.

Beispiele 5 bis 19

Die folgenden Beispiele beschreiben kosmetische Formulierungen für spezielle Anwendungen. Die darin enthaltenen Angaben in Prozent sind Gewichtsprozente.

Beispiel 5 Emulsion (Körperlotion)

Polyacrylsäure	0,30 %
TEA	0,30 %
p-Methylhydroxybenzoat	0,20 %
p-Propylhydroxybenzoat	0,10 %
Imidazolidinylharnstoff	0,20 %
Na-EDTA	0,06 %
Cetyl/Stearylalkohol	1,00 %
Stearinsäure	1,00 %
Isopropylmyristinat/-palmitat	3,00 %
Paraffinum subl.	4,00 %
Jojoba-Öl	2,00 %
asymmetrische lamellare Phospholipid- Aggregate	10,00 %
Parfümöl	1,00 %
demineralisiertes Wasser	q.s.

Beispiel 6 Emulsion (Creme)

Polyacrylsäure	0,30 %
Propylenglycol	5,00 %
TEA	0,30 %

Emulgator 1	6,00 %
Emulgator 2	4,50 %
Aloe vera	2,00 %
Reisschalenöl	1,50 %
Cetyl/Stearylalkohol	1,00 %
Jojoba-Öl	1,50 %
p-Methylhydroxybenzoat	0,20 %
p-Propylhydroxybenzoat	0,10 %
Imidazolidinylharnstoff	0,20 %
asymmetrische lamellare Phospholipid- Aggregate	50,00 %
Parfümöl	1,00 %
demineralisiertes Wasser	q.s.

Beispiel 7 Emulsion (Reinigungsemulsion)

Polyacrylsäure	0,10 %
Propylenglycol	3,00 %
TEA	0,10 %
Emulgator 1	5,00 %
Emulgator 2	2,50 %
Linalol-Öl	1,30 %
Avocado-Öl	2,00 %
Jojoba-Öl	1,50 %
p-Methylhydroxybenzoat	0,20 %
p-Propylhydroxybenzoat	0,10 %
Imidazolidinylharnstoff	0,20 %
asymmetrische lamellare Phospholipid- Aggregate	0,10 %
Parfümöl	0,25 %
demineralisiertes Wasser	q.s.

Beispiel 8 Emulsion (Maske)

Polyacrylasäure	0,30 %
Emulgator 1	5,00 %
Emulgator 2	6,00 %
TEA	0,30 %

Aloe vera	1,50 %
Jojoba-Öl	1,50 %
p-Methylhydroxybenzoat	0,20 %
p-Propylhydroxybenzoat	0,10 %
Imidazolidinylharnstoff	0,20 %
asymmetrische lamellare Phospholipid- Aggregate	40,00 %
Parfümöl	0,50 %
demineralisiertes Wasser	qs

Beispiel 9 Gel (Gelmaske)

Polyacrylsäure	1,30 %
Hydroxyethylcellulose	0,20 %
Propylenglycol	10,00 %
asymmetrische lamellare Phospholipid- Aggregate	40,00 %
TEA	0,10 %
p-Methylhydroxybenzoat	0,20 %
Imidazolidinylharnstoff	0,30 %
Parfümöl	0,50 %
demineralisiertes Wasser	qs

Beispiel 10 Sonnenschutzmittel

Emulgatorensystem	34,00 %
bestehend aus asymmetrischen lamellaren Phospholipid-Aggregaten, Stabilisatoren, Polyglycerinester, Polyoxyethylenester, Isopropylpalmitat	
Glycerin	5,00 %
MgSO ₄ · 7H ₂ O	0,50 %
UV-Filter 1	3,00 %
UV-Filter 2	3,00 %
p-Methylhydroxybenzoat	0,20 %
p-Propylhydroxybenzoat	0,10 %
Imidazolidinylharnstoff	0,30 %
Parfümöl	1,00 %

demineralisiertes Wasser	qs
<u>Beispiel 11</u> Shampoo	
Natriumlaurylethersulfat	35,00 %
Fettsäureamidoalkylbетain	10,00 %
Perglanzkonzentrat	5,00 %
Alkylamidosulfosuccinat	5,00 %
asymmetrische lamellare Phospholipid- Aggregate	7,50 %
Luviquat	1,00 %
Eiweißhydrolysat	1,00 %
Konservierungsmittel	0,40 %
Citronensäure	0,05 %
Parfüm	0,50 %
Steinsalz	0,50 %
demineralisiertes Wasser	qs

<u>Beispiel 12</u> Duschbad	
Natriumlaurylethersulfat	45,00 %
Fettsäureamidoalkylbетain	10,00 %
Perglanzkonzentrat	5,00 %
asymmetrische lamellare Phospholipid- Aggregate	12,00 %
Citronensäure	0,05 %
Konservierungsmittel	0,40 %
Parfüm	1,50 %
Steinsalz	1,50 %
demineralisiertes Wasser	qs

<u>Beispiel 13</u> Haarkur	
Polyacrylsäure	0,50 %
Chelaplex	0,006 %
TEA	0,50 %
Propylenglycol	6,50 %
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	20,00 %
Konservierungsmittel	0,50 %
Parfüm	1,50 %

demineralisiertes Wasser	qs
<u>Beispiel 14</u> Deo-Creme	
Emulgator 1	8,00 %
Emulgator 2	4,00 %
Jojoba-Öl	5,00 %
Aloe vera	5,00 %
Propylenglycol	6,00 %
Menthol	0,10 %
Polyacrylsäure	0,15 %
TEA	0,13 %
Konservierungsmittel	0,50 %
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	25,00 %
Parfüm im Deo-Wirkstoff	1,50 %
demineralisiertes Wasser	qs

Beispiel 15 After Shave-Balsam

Polyacrylsäure	0,20 %
Chelaplex	0,006 %
TEA	0,20 %
Wachs	1,00 %
Glycerin	4,00 %
Jojoba-Öl	4,00 %
Reisschalenöl	4,00 %
Ethanol	10,00 %
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	37,00 %
Konservierungsmittel	0,50 %
Parfüm	1,50 %
demineralisiertes Wasser	qs

Beispiel 16 Make up

Emulgatorensystem	25,00 %
bestehend aus Polyglycerinester, Paraffinum, Polyoxyethylenester, Isopropylpalmitat, Wachse	
Aloe vera	2,00 %
Glycerin	5,00 %
MgSO ₄ · 7H ₂ O	0,50 %

Konservierungsmittel	0,50 %
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	37,00 %
Farbe 1	8,50 %
Parfümöl	1,00 %
demineralisiertes Wasser	qs

Beispiel 17 Augen Make-up

Carbopol	0,20 %
TEA	0,20 %
Sorbit	10,30 %
Konservierungsmittel	0,50 %
Paraffinöl	2,50 %
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	8,00 %
Emulgator	3,70 %
Mineralöl	2,90 %
Ethanol	5,00 %
Farbe	8,00 %
demineralisiertes Wasser	qs

Beispiel 18 Lidpuder gepreßt mit Lichtschutzfaktor

Talkum	40,00 %
Mg-Carbonat	1,50 %
Mg-Stearat	2,50 %
Kaolin	2,20 %
Farben	15,80 %
Perglanzpigmente	21,50 %
Parfümöl	1,50 %
Seidenprotein	5,00 %

Emulsion als Prozeßvermittler

Emulgator	4,50 %
Siliconöl, flüchtig	2,50 %
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	2,50 %
UV-Filter	2,00 %
Konservierung	0,30 %
demineralisiertes Wasser	qs.

Beispiel 19 Make up - Transparentpuder gepreßt mit Lichtschutzfaktor

Talkum	70,50 %
Kaolin	10,00 %
Mg-Carbonat	2,50 %
Mg-Stearat	1,50 %
Seidenprotein	2,50 %
Farben	4,50 %
Glanzpigmente	7,50 %
Parfümöl	1,00 %

Emulsion als Prozeßvermittler

Emulgator	4,50 %
Siliconöl flüchtig	2,50 %
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	2,50 %
UV-Filter	2,00 %
Konservierung	0,30 %
demineralisiertes Wasser	qs

Patentansprüche

1. Phospholipide und Fluorcarbone enthaltendes Kosmetikum, dadurch gekennzeichnet, daß es aus
 - (a) einem für die kosmetische Anwendung geeigneten Träger ; und
 - (b) asymmetrischen lamellaren Aggregaten aus Phospholipiden, die einen Phosphatidylcholingerhalt im Bereich von 30 bis 99 Gew.-% haben und mit Sauerstoff beladenen Fluorcarbonen im Bereich von 0,2 bis 100 % (Gewicht/Volumen); mit einer Hautpenetrierung in Abhängigkeit von der kritischen Löslichkeitstemperatur der ausgewählten Fluorcarbone oder Fluorcarbongemische besteht.
2. Kosmetikum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die lamellaren Aggregate von deren Fluorcarbon-Kern ausgehend eine asymmetrische, vorzugsweise dreischichtige Struktur aufweisen.
3. Kosmetikum nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus aliphatischen geradkettigen und verzweigten Fluoralkanen, mono- oder bicyclischen gegebenenfalls fluoralkylsubstituierten Fluorcycloalkanen, perfluorierten aliphatischen oder bi-cyclischen Aminen, Bis-(perfluoralkyl)-ethenen, Perfluorpolyethern oder deren Gemischen besteht.
4. Kosmetikum nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Perfluor-decalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(butyl)ethen oder C₆-C₉-Perfluoralkanen besteht.
5. Kosmetikum nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100 %, insbesondere im Bereich von 70 bis 100 %.

6. Kosmetikum nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Phospholipide ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus natürlichen Phospholipiden wie Sojalecithin und Eilecithin sowie synthetischen Phospholipiden und/-oder teilhydrierten Phospholipiden.

7. Kosmetikum nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendete Lipidfraktion Phosphatidylcholin in einem Anteil von 70 bis 99 Gew.-% enthält. %.

8. Kosmetikum nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß neben Phosphatidylcholin Lysolecithine im Konzentrationsbereich von 1 bis 10 Gew.-% vorhanden sind.

9. Kosmetikum nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Erreichung einer langsamen Hautpenetrierung Fluorcarbone oder Fluorcarbongemische mit einer höheren kritischen Löslichkeitstemperatur enthält.

10. Verfahren zur Herstellung eines Phospholipide und Fluorcarbone enthaltenden Kosmetikums, dadurch gekennzeichnet, daß Phospholipide mit einem Phosphatidylcholingerhalt von 30 bis 99 Gew.-% mit einem mit Sauerstoff beladenen Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch nach einer Voremulgierung bei höheren Umdrehungszahlen und einer nachfolgenden Hochdruckemulgierung in einen für die kosmetische Anwendung geeigneten und mit den asymmetrischen lamellaren Aggregaten nicht wechselwirkenden Träger eingearbeitet werden, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100 % (Gewicht/Volumen) liegt und die Teilchengröße der asymmetrischen lamellaren Aggregate bei 50 bis 1000 μm .

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus aliphatischen geradkettigen und verzweigten Fluoralkanen, mono- oder bicyclischen gegebenenfalls fluoralkylsubstituierten Fluorcycloalkanen, perfluorierten aliphatischen oder bi-cy-

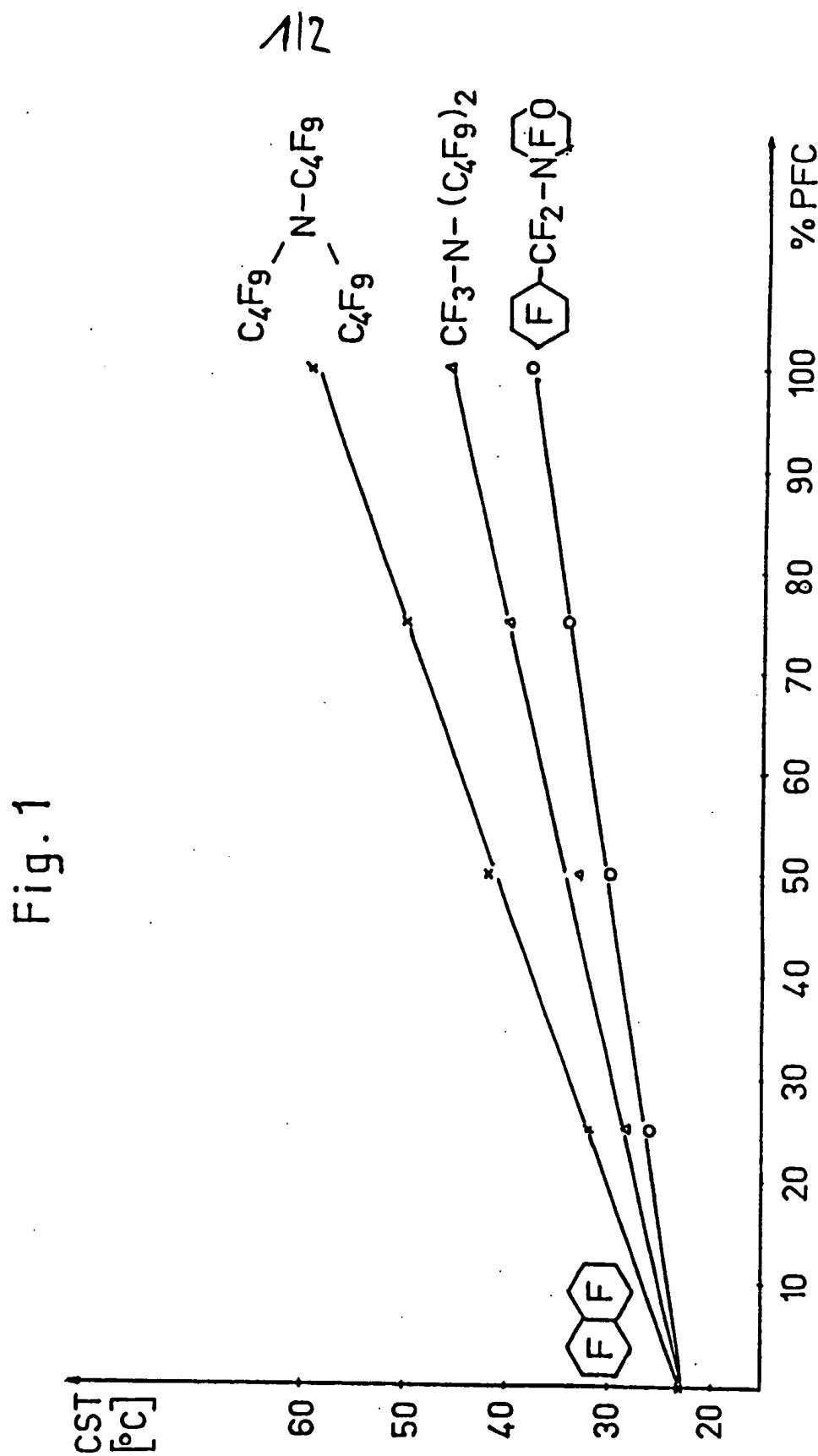
clischen Aminen, Bis-(perfluoralkyl)-ethenen, Perfluorpolymethern oder deren Gemischen ausgewählt sind, und vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(butyl)ethen oder C₆-C₉-Perfluoralkanen besteht.

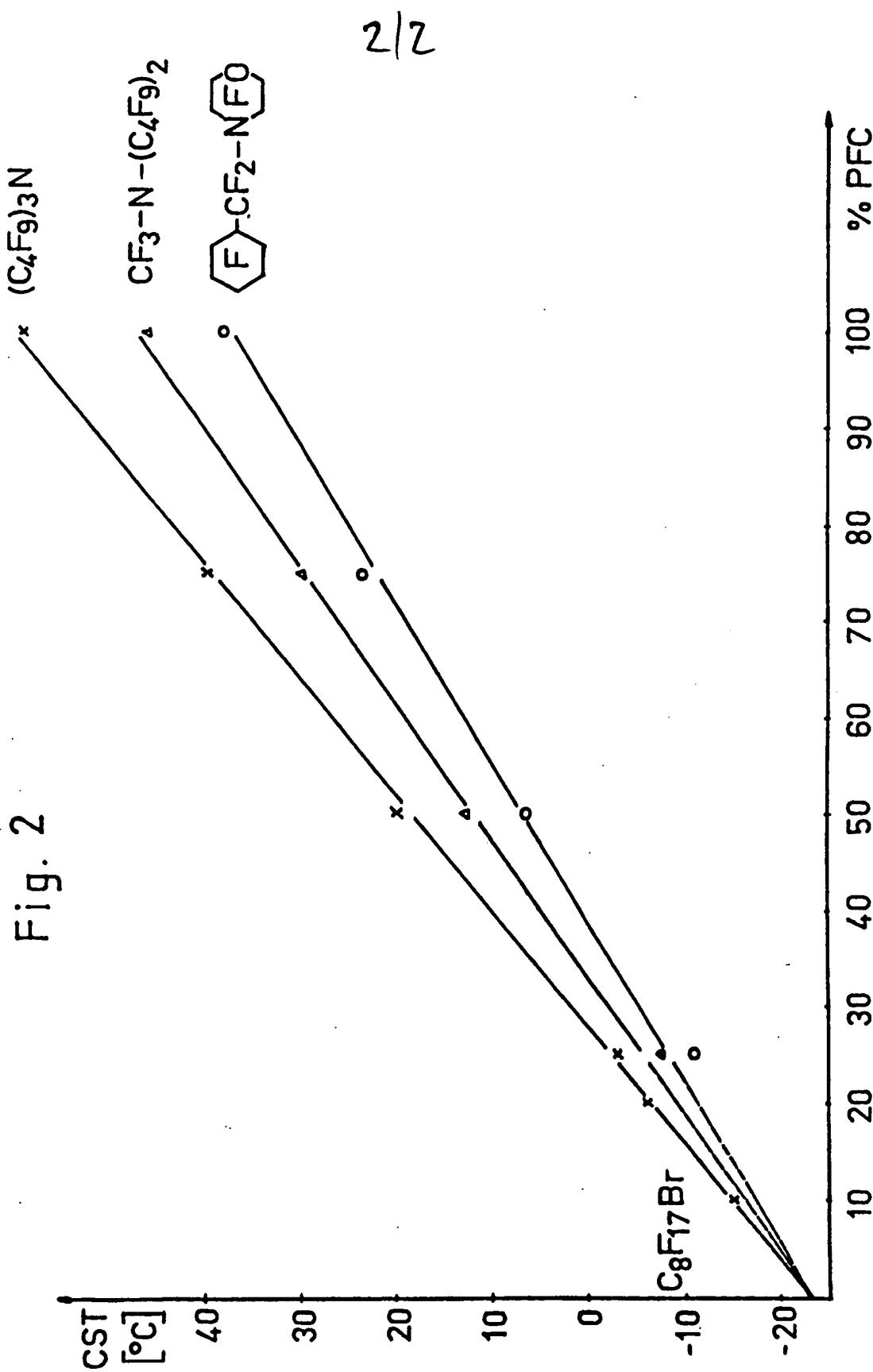
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100 % Gew./Vol. liegt, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100 %.

13. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Phospholipide im Kosmetikum im Bereich von 0,9 bis 15 Gew.% liegt, insbesondere im Bereich von 2 bis 9%.

14. Verwendung eines Phospholipid enthaltenden Kosmetikums zur Steuerung der Sauerstoffversorgung der Haut durch Auftragen eines Systems mit einem asymmetrischen lamellaren Sauerstoff-Carrier, enthaltend Phospholipide mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30 bis 99 Gew.-% und Fluorcarbone im Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen, wobei die Penetration in die Haut über die Carrier-Struktur der Phospholipid-Aggregate und die kritische Löslichkeitstemperatur der Fluorcarbone (in n-Hexan) gesteuert wird, und das System in einem für die kosmetische Anwendung üblichen Träger wie Salben, Cremes, Lotions, Wässer, alkoholische Auszüge, Pasten, Gele, Puder, Tinkturen verteilt oder gegebenenfalls auf einem Verband oder einem Pflaster oder als Spray vorliegt.

15. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Phosphatidylcholin in der eingesetzten Lipidfraktion im Bereich von 30 bis 99 % und insbesondere im Bereich von 70 bis 90 %.





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 93/00575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 A61K7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DE,A,4 127 442 (ZENTRALINSTITUT FUR ANORGANISCHE CHEMIE) 18 February 1993 see the whole document ----	1-15
Y	WO,A,9 206 676 (MICRO VESICULAR SYSTEMS, INC.) 30 April 1992 see the whole document see page 11 - page 12; example 3 ----	1-15
Y	WO,A,8 908 459 (ALPHA THERAPEUTIC CORPORATION) 21 September 1989 see the whole document ----	1-15 -/-

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 October 1993 (18.10.93)Date of mailing of the international search report
26 October 1993 (26.10.93)Name and mailing address of the ISA/
EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO,A,9 100 110 (LONG) 10 January 1991 see the whole document see page 13, line 2 - line 33 -----</p>	1-15

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 9300575
SA 76786

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 18/10/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A-4127442	18-02-93	None		
WO-A-9206676	30-04-92	US-A- 5160669	03-11-92	
		AU-A- 8947691	20-05-92	
		CA-A- 2093526	17-04-92	
		EP-A- 0558571	08-09-93	
WO-A-8908459	21-09-89	EP-A- 0417104	20-03-91	
		JP-A- 2258050	18-10-90	
		US-A- 5061484	29-10-91	
WO-A-9100110	10-01-91	EP-A- 0480925	22-04-92	

I. KLASSEKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.K1. 5 A61K7/00

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.K1. 5	A61K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
P,X	DE,A,4 127 442 (ZENTRALINSTITUT FÜR ANORGANISCHE CHEMIE) 18. Februar 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-15
Y	WO,A,9 206 676 (MICRO VESICULAR SYSTEMS, INC.) 30. April 1992 siehe das ganze Dokument siehe Seite 11 - Seite 12; Beispiel 3 ---	1-15
Y	WO,A,8 908 459 (ALPHA THERAPEUTIC CORPORATION) 21. September 1989 siehe das ganze Dokument ---	1-15

⁶ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

- ^{"A"} Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- ^{"E"} älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- ^{"L"} Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- ^{"O"} Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- ^{"P"} Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

^{"T"} Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist^{"X"} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden^{"Y"} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist^{"A"} Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 18.OKTOBER 1993	Absendeadatum des internationalen Recherchenberichts 26. 10. 93
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevoilächtigten Bediensteten BENZ K.F.

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art o	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO,A,9 100 110 (LONG) 10. Januar 1991 siehe das ganze Dokument siehe Seite 13, Zeile 2 - Zeile 33 -----	1-15

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9300575
SA 76786

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

18/10/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE-A-4127442	18-02-93	Keine		
WO-A-9206676	30-04-92	US-A-	5160669	03-11-92
		AU-A-	8947691	20-05-92
		CA-A-	2093526	17-04-92
		EP-A-	0558571	08-09-93
WO-A-8908459	21-09-89	EP-A-	0417104	20-03-91
		JP-A-	2258050	18-10-90
		US-A-	5061484	29-10-91
WO-A-9100110	10-01-91	EP-A-	0480925	22-04-92